

**Zur Frage der Dosierung von
Antibiotika, speziell von 6-Deoxytetracyclin
(Minocyclin) bei Patienten mit einer
Niereninsuffizienz.**

Manfred Demel

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548326_0021

Aus der
I. Medizinischen Klinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr.H.Schwiegk)

Zur Frage der Dosierung von Antibiotika, speziell
von 6-Deoxytetracyclin (Minocyclin) bei Patienten
mit einer Niereninsuffizienz.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Manfred Demel
aus Planegg

Planegg 1973

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Lang
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Schwiegl
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 16.10.1973



Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

An dieser Stelle sei Herrn Professor Dr. W. Lang für die Überlassung des Themas und die stets freundliche Beratung bei der Durchführung der Arbeit, sowie Frau Hoffmann für die wertvolle Unterstützung in labortechnischer Hinsicht gedankt.

A. Physiologie der Tetracycline

B. Antibiotikatherapie und Kumulation

bei Niereninsuffizienz

Streptomycin

Kanamycin

Penicillin

Ampicillin

Chloramphenicol

Tetracyclin

C. Das Tetracyclinderivat Minocyclin

Charakterisierung und Beobachtungen

bei Tierversuchen

D. Methode der Serumspiegelbestimmung

E. Serumspiegelbestimmungen von Minocyclin bei:

Normalpersonen

Patienten mit einer Niereninsuffizienz

F. Diskussion

G. Zusammenfassung

H. Literaturangaben

J. Diagramme

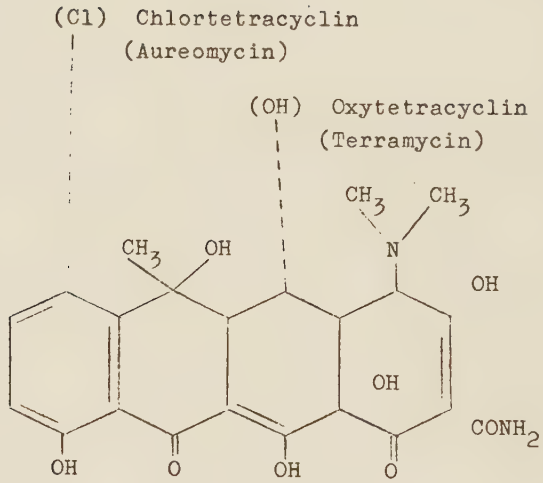
A. Physiologie der Tetracycline

Die Untersuchung der Tetracycline begann 1948 mit der Entdeckung des antibiotischen Faktors, der durch eine neue Strahlenpilzart gebildet wird. DUGGAR nannte diesen "Streptomyces aureofaciens A-377." Ursprünglich nannte man diesen Faktor A-377, Duomycin. 1948 veröffentlichte Duggar die ersten Nachrichten über das Aureomycin. Dieses Antibiotikum unterschied sich von den bisher bekannten deutlich durch sein breites antibakterielles Spektrum und seine relativ geringe Toxizität. Aureomycin hemmt das Wachstum von grampositiven und gramnegativen Mikroorganismen, säurefesten Stäbchen, Spirillen, Rickettsien und große Viren. Es erlangte schnell klinische Bedeutung, vor allem bei der Behandlung von Infektionen durch gram-negative Stäbchen und Rickettsien.

1950 beschrieb eine Forschergruppe (FINLAY, ROUTIEN u.a.) ein neues Antibiotikum, das Terramycin. Es wird durch mehrere Streptomyces-Arten, wie Streptomyces rimosus, Streptomyces armillatus u.a., gebildet, die sich von Streptomyces aureofaciens beträchtlich unterscheiden. Die beiden Antibiotika selbst, das heißt Aureomycin und Terramycin, waren dagegen in bezug auf viele physiko-chemische Eigenschaften wie auch auf das antibakterielle Spektrum einander sehr ähnlich.

Auf eine große Ähnlichkeit beider Verbindungen wies auch die Kreuzresistenz hin. Die gegen Aureomycin resistenten Mikroorganismen waren zugleich gegen Terramycin resistent und umgekehrt. Erst die Strukturuntersuchungen beider Verbindungen gab Aufschluß über ihre Ähnlichkeit und Unterschiede. Aureomycin (Handelsname) gab man die chemische Bezeichnung Chlortetracyclin und Terramycin (Handelsname) Oxytetracyclin. Als es gelang, dem Aureomycinmolekül durch chemische Reaktion das Chloratom zu entziehen, nannte man die gewonnene Verbindung Tetracyclin bzw. Achromycin. Es wurde auch auf chemischem Wege aus der Fermentationslösung von Streptomyces aureofaciens isoliert. Abb. 1 zeigt Ähnlichkeit und Unterschied der drei Antibiotika.

Abb. 1



Tetracyclin

Die Tetracycline sind per os wirksam und werden vom Magen-Darm-Kanal schnell resorbiert. Da diese Resorption durch Calcium verzögert wird werden den Präparaten mitunter Metaphosphate zugesetzt, um diese Calciumwirkung zu verhindern. Einnahme von Jeweils 0,25g eines Tetracyclinpräparates per os in Abständen von 6 Stunden, bewirkt ein allmähliches Ansteigen des Blutspiegels innerhalb von 24 Std. auf Werte von mehreren mg/l. Werte, die bei tetracyclinempfindlichen Keimen meistens ausreichend bakteriostatisch wirksam sind.

Auf die Bestandteile des Plasmas wirken die Antibiotika in erster Linie durch ihre antibiotische Heiltätigkeit. Das bei Meningitis basiliaris pathologisch werdende Eiweißbild normalisiert sich auf Einwirkung der erfolgreichen Streptomycinbehandlung, wie dies EVERBECK zeigte.

Bei der experimentellen Tuberkulose von Meerschweinchen wurde im Laufe der Streptomycinbehandlung die Erhöhung des Gesamteiweiß- und Plasmaglobulinspiegels sowie die Verringerung des Albumin-Globulin-Verhältnisses von WEINER und ZOLLINGER festgestellt.

Die elektrophoretischen Veränderungen des Plasmaeiweißes können nicht unmittelbar der Adsorption der Antibiotika zugeschrieben werden - im Gegensatz zu mehreren Literaturangaben, nach welchen sich das im Kreislauf befindliche Antibiotikum zu dem Serumweiß adsorbiert -, weil die Antibiotika auf Grund ihres selbständigen elektrophoretischen Bildes voneinander und von den normalen Spitzen des Eiweißes gut unterschieden werden können, wie dies FORSTER und ASHON zeigen konnten.

Dies bedeutet selbstverständlich nicht, daß sich durch Einwirkung des resorbierten Antibiotikums das elektrophoretische Bild des Plasmaeiweißes nicht verändern kann. Eine große Dosis des Chloramphenicols verursacht in Kaninchen die Desintegration des Plasmaeiweißes, und zwar in dem Maße, daß eine elektrophoretische Untersuchung unmöglich wird.

Wegen ihres besonders weiten Wirkungsbereiches werden die Tetracycline zu den Breitbandantibiotika gerechnet. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht restlos geklärt. Nach KUSCHINSKY ist die Verwertung von Aminosäuren durch die Erreger gehemmt, dadurch wird die Proteinsynthese beeinträchtigt.

Die bakteriostatische Wirksamkeit der Tetracycline erstreckt sich auf alle Erreger, die durch Penicillin gehemmt werden; darüber hinaus noch auf folgende Keime: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella tularensis* und in geringerem Maße *Klebsiella pneumoniae*. Außerdem sind Tetracycline noch wirksam bei Shigellainfektionen, Brucellosen, Rickettsiosen, Lymphogranuloma venerum, Trachom, Psittakosis und sogar bei Amöbeninfektionen. Bei Gonorrhoe und Syphilis wirken sie ausreichend, aber geringer als Penicillin.

Antibiotika der Tetracyclin - Gruppe zeigen wenig direkte Toxizität, wenn sie in den gewöhnlichen therapeutischen Dosen verabreicht werden. Unter gewissen Umständen jedoch können sie ein negatives Stickstoffgleichgewicht und erhöhte Riboflavinausscheidung im Urin, sowie eine verlängerte Therapie unter hohen Dosen bewirken, wie Faloon, Lepper, Sborov u. a. berichten. Besonders nach i.v.-Injektionen werden Unterschiede in der Morphologie und Funktion der Leber festgestellt.

Sie reizen die Schleimhäute des Magen-Darm-Kanals und hemmen die Wirkung der Fermente des Darmes und Pankreas. Tetracycline werden vor allem im fötalen und wachsenden Skelett abgelagert und führen dort zu Wachstumsstörungen, auch werden die wachsenden Zähne geschädigt und durch Einlagerung der Tetracycline gelb bis braun verfärbt. Diese Antibiotika sollen daher nach dem 4. Schwangerschaftsmonat und im Kleinkindalter nur aus vitaler Indikation gegeben werden.

Ausgeschieden werden Tetracycline in Galle, Stuhl und Harn in bakteriostatisch wirksamen Konzentrationen. Die Literatur über die renale Ausscheidung der Tetracycline und ihre Dosierung bei Nierenkrankheiten ist nicht umfangreich.

B. Antibiotikatherapie und Kumulation bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz.

Die Behandlung von Patienten mit einer ernsten Nieren-erkrankung wird häufig durch Infektionen kompliziert. Diese schließen im allgemeinen die Harnwege mit ein, sind aber an anderen Stellen nicht ungewöhnlich. Starke Infektion, teilweise mit gramnegativen Bakterien, ist oft verbunden mit Schock und Anurie. Antibiotische Behandlung ist ein wichtiger Bestandteil der Therapie in solchen Fällen.

Die Verweildauer eines Medikamentes im Blut hängt von den verschiedensten Faktoren ab: Ausscheidung durch die Niere, Plasmaproteinbindung, Ablagerung in den verschiedenen Organen und Körperteilen, Abschwächungsmechanismen und die der Substanz eigenen Stabilität. Am wichtigsten jedoch für beinahe alle Antibiotika ist die Ausscheidung durch die Niere.

Wichtig für die Therapie mit Antibiotika ist deshalb die genaue Kenntnis der Blut- und Gewebskonzentrationen, damit nicht durch Retention Konzentrationen des Antibiotikums entstehen, die schädlich sein können.

Tabelle 1 enthält Angaben über Halbwertszeiten einiger Antibiotika, die Gesunden und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht werden.

Zunächst kann wohl auch ohne ausführliche Begründung gesagt werden, daß Substanzen wie Furadantin, Nalidixinsäure und die Kurzzeitsulfonamide nicht bei erheblicher Einschränkung der Nierenfunktion gegeben werden sollten. Es werden keine hohen Harnspiegel - das Wirkungsprinzip dieser Substanzen - jedoch überhöhte und unter Umständen toxische Blutspiegel erreicht. Ähnlich ist das Colistin einzureihen. Immerhin erreicht aber dieses Antibiotikum bei Patienten mit einem Plasmakreatinin bis zu 5mg% doch noch Urinspiegel, die therapeutisch wertvoll

Tab. 1

Antibiotikum	Halbwerts- zeit bei Gesunden	Halbwerts- zeit bei Nieren- insuffizienz
Penicillin	0,56 h	7,2 - 10,5 h
Methicillin	0,5 h	4,2 h
Oxacillin	0,5 h	2,2 h
Ampicillin	0,5 h	8 h
Streptomycin	2,4 - 2,7h	52 - 100 h
akt. Chlor- amphenicol	1,6 - 3,3h	3,2 - 4,3 h
Metaboliten	3,7 - 4,6h	68 - 154 h
Tetracyclin	5 - 7 h	4- 5 Tage
Chlortetracyclin	5 - 6 h	6- 11 h
Pyrrolidino- Methyl-Tetrac.	8,4 h	38 h
Cephalosporin C	1,52 h	20 h
Cephalotin	0,5 - 0,85h	2,9 - 18 h
Cephaloridin	1,5 h	20 - 33 h
Kanamycin	4 h	4 - 5 Tage
Gentamycin	2,5 h	8 h
Vancomycin	6 h	9 Tage
Lincomycin	4,4 - 4,7h	10 - 13 h
Rifamycin AMP	2,85 h	nicht verlängert

sein können, während sich die Blutspiegel in toxi-
kologisch tragbaren Grenzen halten. Bei stärkeren Gra-
den der Nierenfunktionseinschränkung, d.h. einer Krea-
tinin-Clearance unter 20 ml/min, sollte Colistin je-
doch nicht mehr gegeben werden.

Von den basischen Streptomyceantibiotika seien hier
Streptomycin und Kanamycin erwähnt. Die Halbwertszeiten
beider Antibiotika liegen normalerweise um 3-4 Std.,
sind jedoch bei extremer Einschränkung der Nieren-
funktion nach den Untersuchungen von KUNIN und FINLAND
auf 50 bis 100 Stunden erhöht. Damit ist die Gefahr von
Hörschäden erheblich gesteigert, wenn nicht die Dosie-
rung der Nierenfunktion angepaßt wird. Als Richtlinie
kann gelten, daß bei strenger Indikationsstellung
und als ultima ratio Streptomycin oder Kanamycin in
Dosen von 500 mg, 1-2 x wöchentlich, gegeben werden
können.

Zur Bekämpfung von Staphylococcus-aureus-Infektionen
steht Vancomycin zur Verfügung. Dieses bisher in
Deutschland kaum gebrauchte Antibiotikum wird fast
ausschließlich renal eliminiert und kumuliert daher
bei Niereninsuffizienz erheblich. Wird die Dosis nicht
reduziert, kann es zu Akustikusschäden kommen. Die
minimale Hemmdosis für Staphylococcus aureus liegt
bei 2-3 mcg/ml, ein Wert, der bei anurischen Patienten
nach Gabe von 1 g i.v. für 14 Tage überschritten
wird.

Ganz im Gegensatz zu diesen bei eingeschränkter
Nierenfunktion und unreduzierter Dosierung sehr
toxischen Antibiotika stehen die Penicillin- und
Cephalosporinderivate, da wegen ihrer weitgehenden
Atoxizität die Kumulation keine Gefahr, sondern
Nutzen bringt.

Immerhin ist jedoch zu bedenken, daß exzessiv über-
höhte Penicillin - G - Spiegel neurologische Er-
scheinungen bewirken können. So sollte bis zum vor-
liegen genauerer Daten bei extremer Niereninsuffizienz
die Penicillin - G - Dosen nicht über 10 Mill./die
gesteigert werden.

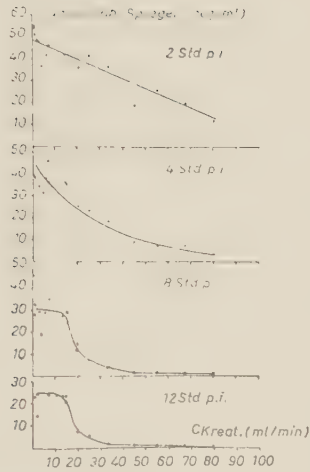
Von besonderem Interesse unter den Penicillinen ist das Ampicillin, da es auch auf gramnegative Keime wirkt und zu den Breitbandantibiotika gezählt werden kann. Aus Abb. 2 geht hervor, daß 12 Stunden nach Injektion von 1g Ampicillin bei Patienten mit einer Kreatinin - Clearance von 30ml/min und mehr kaum noch Ampicillin nachweisbar ist, während sich bei Patienten mit einer Kreatinin - Clearance unter 20ml/min noch Spiegel von 20 - 25 mcg/ml finden. Man kann also bei diesen Kranken die Ampicillindosen auf 1 - 2x täglich 1g reduzieren und dennoch mit höheren Plasmaspiegeln als bei Normalpersonen rechnen.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei dem z.Z. wirksamsten Staphylokokken - Penicillin, dem Dichloroxacillin. Aus Abb. 3 geht hervor, daß die Halbwertszeiten dieser Substanz bei extremer Einschränkung der Nierenfunktion auf rund das Vierfache verlängert sein kann. Die Spiegel dieses Antibiotikums können zwar durch Peritonealdialyse erniedrigt werden, die Plasmaspiegel bleiben aber immer so hoch über der minimalen Hemmkonzentration von Staphylococcus aureus, daß eine Dosiserhöhung nicht erforderlich ist.

Bei Cephaloridine ist die Verlängerung der Halbwertszeit ebenfalls beträchtlich. Während sie bei Normalpersonen von 1,5 Stunden liegt, beträgt sie bei Niereninsuffizienten bis zu 15 Stunden. Entsprechend kann eine Dosisreduzierung von 3x1g auf 0,5 bis 1,0g täglich durchgeführt werden, wobei noch erheblich höhere Spiegel als bei Normdosierung und Normalpersonen erwartet werden dürfen.

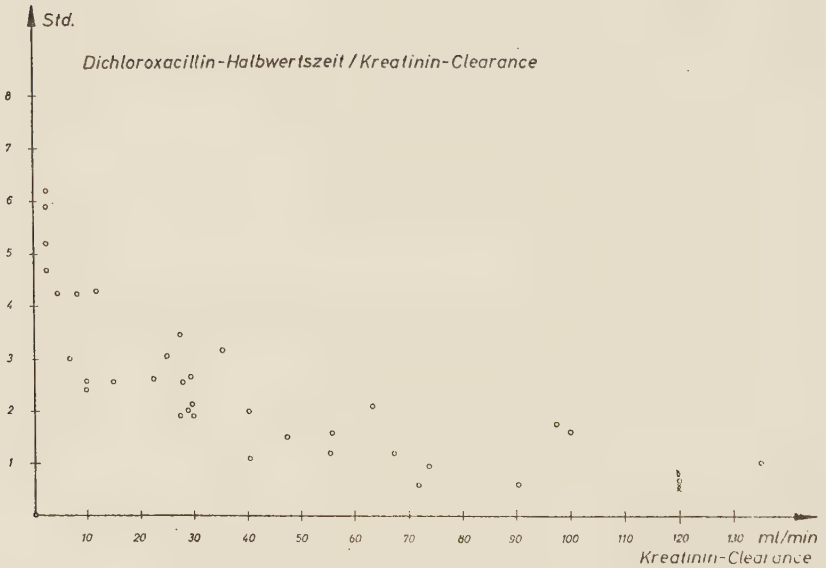
Nicht so einfach wie bei den Penicillinen liegen die Verhältnisse bei Chloamphenicol. Es wird bei Normalpersonen zu einem großen Teil in der Leber glukuronisiert und nur zu ca. 10% in aktiver Form renal ausgeschieden. Aus diesem Grunde findet sich bei Niereninsuffizienz eine Kumulation der normalerweise über die Niere ausgeschiedenen Glukuronide, nicht aber eine Erhöhung der Spiegel des bakteriologisch aktiven Chloramphenicols. Im Hinblick auf den chemotherapeutischen

Abb. 2



Ampicillin-Spiegel bei unterschiedlich stark eingeschränkter Nierenfunktion 2,4,8,12 Std. nach Injektion von 1g intravenös.

Abb. 3



Abhängigkeit der Dichloroxacillin-Halbwertszeit von der Kreatinin-Clearance. Mit x sind die Werte von nierengesunden Kontrollpersonen angegeben, deren Kreatinin-Clearance mit 120 ml/min angenommen wurde.

Effekt darf also die Dosis nicht reduziert werden. Die Frage, wie die Knochenmarkstoxizität dieser Glukuronide einzuschätzen ist, kann nach den vorliegenden Daten nicht sicher entschieden werden. Nach HÖFFLER und OPITZ konnten klinisch manifeste Knochenmarksdepressionen bisher trotz häufiger Verwendung des Chloramphenicols bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht beobachtet werden. Die Spiegel des bakteriologisch aktiven Chloramphenicols werden durch Peritonealdialyse nicht beeinflusst, so daß für entsprechende Patienten keine Änderung der Dosierung erforderlich ist.

Über das Verhalten der Tetracycline berichten KUNIN und Mitarbeiter. Sie fanden eine Erhöhung der Halbwertszeiten des Tetracyclins von normal 8 auf 80 bis 100 Stunden. Auch die Halbwertszeit von Tetracyclin - Hydrochlorid ist auf 45 bis 70 Stunden erhöht. OBERWITTLER und REUBI berichten über eine erhebliche Akkumulation des Pyrrolidinomethyltetracyclins, als Reverin bekannt. Beide Autoren empfehlen eine Dosisreduzierung bis auf eine Injektion von 275mg, alle 5 Tage, wenn der Rest - N über 100mg% liegt.

In der nachstehenden Tabelle 2 sind die empfohlenen Dosierungen zusammengefaßt.

Auswahl eines der folgenden in alphabetischer Reihenfolge aufgeführten **Medika-**
mente nach bakteriologischer Information und Wirkungszweck objektivierbar

Ampicillin, 6–12stündlich 1 g i.v., i.m. oder p.o.
Cephaloridine, jeden oder jeden 2. Tag 1 g i.v. oder i.m.
Chloramphenicol, 8stündlich 1,0 g p.o., i.m. oder i.v.¹⁾
Dichloroxacillin, 12stündlich 0,5 bis 1,0 g i.v., i.m. oder p.o.
Kanaravcin, 500 mg 1–2mal wöchentlich²⁾
Pyrrolidinomethyltetracyclin (Reverin), 3–5tägig 275 mg i.v.
Streptomycin, 500 mg 1–2mal wöchentlich¹⁾
Vancomycin, 14tägig 1 g i.v.

Firmennamen:

Ampicillin: Amblosin, Binotal, Penbrock, Penbristol.
Cephaloridine: Kefspor.
Dichloroxacillin: Constaphyl, Dichlorstapenor, Stampen.
Chloramphenicol: Chloromycetin, Leukomycin, Parasin.
Kanamycin: Kanamycin-Grünenthal, Kanamytrex, Reptomycin.

¹⁾ Toxikologisch nicht unbedenklich. Sollte nur unter strengster Beobachtung und
verwandt werden.

²⁾ Nicht länger als 14 Tage.

Empfohlene Antibiotikadosierungen

C. Das Tetracyclinderivat: Minocyclin

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit einem neuen Antibiotikum. Es ist ein halb - synthetisches Derivat von Tetracyclin mit dem chemischen Namen:

7 - dimethylamino - 6 - desoxy - 6 - demethyltetracyclin.

Die Struktur dieses Tetracyclins mit Handelsname Minocyclin zeigt Abb. 4 im Vergleich zwischen Tetracyclin und Demethylchlortetracyclin.

Minocyclin - Base ist ein gelbes kristallines Pulver mit leicht hydoskopischem Effekt, ist lichtanfällig und unterliegt der Oberflächenoxydation. Die Base ist in Kapseln oder offen stabil, wenn es in dunklen Behältern bei Raumtemperatur aufbewahrt wird.

Minocyclin wurde in Form der Base, des Disulfitsalzes und des Monohydrochloridsalzes getestet. Alle Angaben beziehen sich auf die Base.

Bakteriologische und pharmakologische Studien haben gezeigt, daß das antibakterielle Spektrum von Minocyclin breiter ist als das des Tetracyclins.

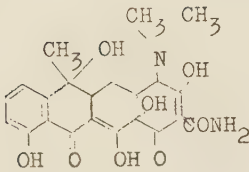
Minocyclin ist nicht nur gegen tetracyclin-sensitive Stämme des *Staphylococcus aureus* aktiv, sondern auch effektiv gegen tetracyclin - resistente Stämme von *Staphylococci*. Die bakterielle Resistenz gegen Minocyclin entwickelt sich langsam und ist geringer als die Resistenz gegen Tetracyclin.

Tierversuche ergaben, daß die Blutkonzentrationen von Minocyclin nach oralen Dosen im Vergleich zu Tetracyclin bei Mäusen und Ratten höher, während die Blutkonzentrationen nach intravenösen Gaben etwa bei beiden gleich waren.

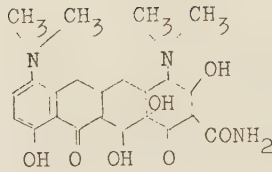
Die Urinspiegel von Minocyclin waren bei Ratten und Hunden sowohl bei oraler als auch intravenöser Gabe niedriger als die Urinspiegel von Tetracyclin.

Minocyclin verbleibt im Plasma für relativ lange Zeit. So wurden noch 7 Tage nach der letzten Dosis nachweisbare Konzentrationen gefunden, wenn vorher täglich 200mg Minocyclin über einen

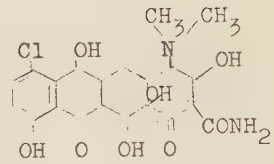
Abb. 4



Tetracyclin



Minocyclin



Demethylchlortetracyclin

Zeitraum von 4 bis 28 Tagen gegeben wurde.

Minocyclin dringt in alle Gewebe ein, auch in das Gehirn, die Schilddrüse und ins Fettgewebe. Der Spiegel im cerebrospinalen Liquor betrug 25 bis 50% dessen des Serumspiegels. Bei Tetracyclin waren es etwa 10%. Eine ausreichende antibakterielle Wirkung ist erreicht, wenn die Serumkonzentrationen zwischen 1 bis 3 µg/ml liegen.

Der toxische Bereich liegt bei 41 - 155 µg/ml nach oraler und bei 64 - 124 µg/ml nach intravenöser Dosis.

Tägliche orale Dosen von 400 - 600 mg haben gewöhnlich eine Erhöhung des Rest-N verursacht, aber Serumkreatinin und Kreatininclearance sind in normalen Grenzen geblieben, dies läßt einen anti-anabolischen Effekt vermuten, wie er gelegentlich von Tetracyclin berichtet wurde. Auch wurde bei diesen Dosen ein vorübergehender Anstieg von SGPT beobachtet.

Pathologische Untersuchungen bei Ratten, Hunden und Affen brachten kein Ergebnis, außer wie bei anderen Tetracyclinen eine Ablagerung von braun - schwarzem Pigment.

D. Methode der Serumspiegelbestimmung.

Zur Bestimmung des Serumspiegels wurde in der vorliegenden Arbeit die Bouillon - Verdünnungsmethode (broth dilution method) nach Foster und Woodruff zugrundegelegt.

Es gibt noch eine Reihe anderer Methoden zu Standardisierung von Wirksamkeits- oder Konzentrationsbestimmungen.

Sie beruhen alle auf der Messung des Grades der Bakteriotase und unterscheiden sich praktisch nur durch technische Besonderheiten.

Als Teststamm diente im vorliegenden Fall *Staphylococcus aureus*.

Versuchsgang:

Von der zu testenden Substanz, in diesem Falle Minocyclin, wird eine Versuchsreihe innerhalb eines bekannten Konzentrationsbereiches hergestellt. Die einzelnen Röhrchen werden mit Bakterien beimpft und bebrüteter Nährbouillon aufgefüllt und wieder bebrütet. Nach dem Abtöten der Bakterien mit Formalin wird die Trübung in den Röhrchen photometrisch gemessen und an Hand der Werte eine Standardkurve angefertigt.

Das Blutserum der mit Minocyclin behandelten Patienten wird auf den etwa zu erwartenden Serumspiegel verdünnt und ebenfalls mit Nährbouillon aufgefüllt. Die mit Serum gefüllten Röhrchen durchlaufen die gleichen Versuchsstationen. Nach dem Abtöten der Bakterien und photometrischen Messung der Trübung kann an Hand der Standardkurve die Serumkonzentration gemessen werden.

E. Serumspiegelbestimmung von Minocyclin bei:
Normalpersonen
Patienten mit einer Niereninsuffizienz

1. Normalpersonen

Die Ergebnisse basieren auf den Untersuchungen an insgesamt 18 Probanden, die in drei Gruppen eingeteilt waren.

Die erste Gruppe, die umfaßte 6 Probanden, bekam zu Beginn der Testreihe innerhalb 12 Stunden 2 x 200mg Minocyclin und alle weiteren 24 Stunden je 200mg Minocyclin.

Die erste Blutentnahme erfolgte 24 Stunden nach Beginn des Testes jeweils der Einnahme der Erhaltungsdosis von 200mg. Die weiteren Blutentnahmen erfolgten immer vor Einnahme der nächsten Dosis. Bei einer Probandin begann der Test zwei Tage nach Absetzung von Urfamycin.

Fast alle Patienten klagten über Appetitlosigkeit, mehr oder weniger starker Übelkeit.

Bei einer Probandin mußte nach zwei Tagen das Minocyclin abgesetzt werden, da die Beschwerden zu stark wurden.

Die zweite Gruppe, die umfaßte 7 Probanden, bekam zu Beginn der Testreihe eine Anfangsdosis von 200mg Minocyclin und jeweils 100mg alle 12 Stunden.

Bei zwei Probanden wurden häufigere Blutentnahmen vorgenommen, und zwar 3 und 8 Stunden nach Einnahme der Erhaltungsdosis,

Bei den übrigen Probanden nur alle 24 Stunden kurz vor Einnahme der Erhaltungsdosis.

Zwei Probanden standen bei Beginn des Testes unter Urfamycin bzw. Vibramycin. Die Schwankungen der Minocyclinkonzentrationen / ml Serum betrug bei diesen untersuchten Personen zwischen 1,2 µg/ml und 3,2 µg/ml.

Auch die Personen dieser Gruppe klagten teilweise

über leicht Übelkeit nach Minocyclineinnahme. Eine Probandin erbrach am 2. Tag nach Einnahme. Die dritte Gruppe, sie umfaßte 5 Probanden, bekam zu Beginn der Testreihe eine Anfangsdosis von 200mg Minocyclin und jeweils 200mg alle 24 Stunden.

Die Blutentnahme erfolgte hier bei allen Probanden das erste Mal nach 3 Stunden, das 2. Mal nach 8 Stunden, das 3. Mal nach 24 Stunden, kurz vor Einnahme der nächsten Dosis, die weiteren Male alle 24 Stunden kurz vor Einnahme der nächsten Dosis. Die Schwankungen der Minocyclinkonzentrationen/ml Serum betrug bei diesem Probandenkreis zwischen 1,2 µg/ml und 2 µg/ml. Hier klagte jedoch nur ein Proband über Beschwerden.

2. Patienten mit einer Niereninsuffizienz

Hier kamen insgesamt 9 Patienten zur Untersuchung, die in zwei Gruppen eingeteilt wurden.

Die erste Gruppe, sie umfaßte 5 Patienten, bekam zu Beginn der Testreihe eine Anfangsdosis von 200mg Minocyclin und alle weiteren 12 Stunden jeweils 100mg.

Die erste Blutentnahme erfolgte 24 Stunden nach der ersten Einnahme und kurz vor Einnahme der zweiten Dosis.

Die Minocyclinkonzentrationen schwankten im Durchschnitt zwischen 1,0 µg/ml und 4,8 µg/ml Serum.

Die Kreatininclearance bei dieser und bei der nächsten Gruppe schwankten zwischen 11,8 und 65ml/min.

Die zweite Gruppe, sie umfaßte 4 Patienten, bekam zu Beginn der Testreihe eine Anfangsdosis von 200mg.

Die Blutentnahme erfolgte wie bei der ersten Gruppe. Bei einer Patientin mußte der Versuch nach der zweiten Blutentnahme abgebrochen werden, da die Patientin insuffiziente Venen hatte.

Ein Patient wurde vorzeitig entlassen.

Auch die Patienten dieser beiden Gruppen klagten über eine gewisse Unverträglichkeit. Zwei Patienten berichteten außerdem über starkes Schwindelgefühl.

I. Patienten gruppe (Normalpersonen)

Initialdosis 400mg (Einnahme innerhalb 12 Std.)

Erhaltungsdosis 200mg / Tag

Patient	M. G.	B. B.	K. M.	A. B.	A. H.	C. B.
Alter	76 J	59 J	48 J	44 J	32 J	55 J
Geschlecht	w	w	w	w	w	w
Minocyclin- spiegel in ug/ml						
Leer- versuch	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,3 ug Urfamyci
1. Tag nach Einnahme der Initial- dosis	6,6	6,8	4,7	6,5	3,4	7,3
2. Tag nach Ein- nahme der Erhaltungs- dosis	6,8	5,7	3,8	4,6	6,8	6,9 Minocycl abgesetzt
3. Tag	6,6	5,0	2,5	4,4	1,4	3,2
4. Tag	7,8	5,2	4,4	3,8	2,3	keine Ei- nahme me
		Einnahme wie bisher, ohne Blutentnahme				
8. Tag	6,0	5,2	2,3	2,5	4,3	0,0

II. Patientengruppe

Initialdosis 200mg Minocyclin

Erhaltungsdosis 100mg / 12 Std.

Patient	H. M.	A. B.	M. M.	B. H.	M. Z.
Alter	19 J	60 J	75 J	37 J	76 J
Geschlecht	m	m	w	m	w

2. Leerwert	0,9	2,3	0,8	0	0
	Urfamycin	Vibramycin	Urfamycin		
1. Minocyclin Serumspiegel ug/ml					
1. Tag 12.Std. nach Einnahme		8,0	2,2	1,5	
2. Tag 24Std. nach Einnahme	0,8	2,6	4,2	0,4	2,3
3. Tag	1,7	2,6	2,7	1,2	2,7
4. Tag	3,9	1,8	2,8	1,1	1,8
5. Tag	3,8	4,1	1,6	1,0	1,6
6. Tag	2,7	4,2			1,7
7. Tag		2,4			

Patienten	R. F.	M. D.
Alter	24 J	27 J
Geschlecht	m	m

Leerwert	0,0	0,0
----------	-----	-----

Minocyclin Serumspiegel
in ug / ml

1. Tag		
3 Std. nach Einnahme	2,2	2,2
8 Std. nach Einnahme	1,6	1,5

2. Tag		
24 Std. nach Einnahme	0,8	1,0
8 Std. nach Einnahme	1,9	1,6

3. Tag		
3 Std. nach Einnahme	3,4	3,7
3 Std. nach Einnahme	2,3	2,5

4. Tag		
3 Std. nach Einnahme	4,0	4,8
3 Std. nach Einnahme	2,7	3,2

5. Tag		
3 Std. nach Einnahme	4,5	4,8
3 Std. nach Einnahme	2,8	2,9

III. Patientengruppe

Initialdosis 200 mg Minocyclin

Erhaltungsdosis 200mg / 24 Std.

Patienten	U. H.	G.A.	A. S.	N. D.	E. W.
Alter	32 J	26 J	23 J	53 J	63 J
Geschlecht	m	w	w	m	w

Minocyclin
Serumspiegel
in µg/ml

1 Tag nach 3 Std.	4,2	5,2	4,0	2,9	2,5
nach 8 Std.	3,6	3,1	3,2	1,7	1,7
2. Tag nach 24 Std.	1,1	1,5	1,5	1,0	1,1
3. Tag	1,3	2,1	1,5	1,2	1,1
4. Tag	1,5	2,4	2,1	1,7	2,0
5. Tag	1,8	2,2		2,0	1,8
9. Tag	0,9	1,6		1,1	1,1

IV. Patientengruppe

Initialdosis 200mg Minocyclin

Erhaltungsdosis 100mg / 12 Std.

Patient	M.M	E. K.	F. W.	F. K.	G. M
Alter	37J	57 J	46 J	53 J	44 J
Geschlecht	w	w	w	w	w

Clearance	14	25	20	65	30
-----------	----	----	----	----	----

Minocyclin
Serumspiegel
in µg/ml

1. Tag 24 Std nachder 1. Einnahme	1,7	1,7	4,2	0,3	3,1
2. Tag	4,0	7,0	4,7		
3. Tag	1,4	2,4	1,4		
4. Tag	1,7	0,6	1,7	0,6	0,6
8. Tag	4,7		3,3		3,2

V. Patientengruppe

Initialdosis 200mg Minocyclin

Erhaltungsdosis 200mg / 24 Std.

Patienten	R. Sch.	B. Sch.	U. L.	K. P.
Alter	57 J	58 J	18 J	71 J
Geschlecht	w	w	w	m

Clearance	25	11,8	65	15,2
-----------	----	------	----	------

Minocyclin
Serumspiegel
in $\mu\text{g/ml}$

1. Tag				
3 Std. nach Einnahme	6,6	6,2	5,4	5,4
8 Std. nach Einnahme		4,3		2,8
2. Tag				
24 Std. nach Einnahme	1,6	1,8	1,6	1,5
3. Tag		1,7	1,6	1,7
4. Tag		1,6	0,9	
5. Tag		2,0	0,4	

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit bestand darin, für das Antibiotikum Minocyclin (7-dimethylamino-6-demethyl-6-deoxytetracyclin) eine Dosierung zu finden, die für Normalpersonen und speziell für Patienten mit einer Niereninsuffizienz ausreichenden antibakteriellen Schutz zu bieten, ohne daß durch Kumulation des Antibiotikums im Serum schädigende Nebenwirkungen bewirkt werden. An Hand von Literaturstellen sollte ein Vergleich mit anderen Antibiotika angestellt werden. Die Messung des Minocyclin-Serumspiegels erfolgte mit Hilfe von Blutproben und einer bakteriologischen Bestimmungsmethode.

Bei der ersten sechs Patienten umfassenden Gruppe von Normalpersonen wurde eine Initialdosis von 400mg und einer Erhaltungsdosis von 200mg alle 24 Stunden verabreicht. Die Durchschnittskurve zeigt einen Niedrigstwert an Minocyclin von 3,4 µg/ml Serum und einen Höchstwert von 6,1 µg/ml Serum.

Alle Patienten klagten hier über Appetitlosigkeit, und mehr oder weniger starker Übelkeit.

Bei der Patientin C.B., die vorher unter Urfamycin stand, mußte nach zweitägiger Minocyclingabe das Antibiotikum abgesetzt werden, da die Beschwerden zu stark waren.

Da eine therapeutische Wirkung von 1.3 µg/ml Serum ausreichend ist, wurde bei der zweiten Gruppe, sie umfaßt sieben Patienten, eine Umstellung der Dosis auf 200mg Minocyclin initial und 100mg alle

12 Stunden, vorgenommen.

Der durchschnittliche Niedrigstwert der Minocyclinkonzentration betrug hier 1,2 µg/ml Serum, der Höchstwert lag bei 3,2 µg/ml Serum. Die Patienten A.B. und M.M. standen bei Versuchsbeginn unter Vibramycin bzw. Urfamycin.

Die therapeutische Breite von 1-2 µg/ml Serum wurde bei dieser Dosierung erreicht. Aber da die Patienten dieser Gruppe teilweise über leichte Übelkeit nach Minocyclineinnahme klagten, Patient S.H. erbrach am zweiten Tage nach Einnahme, wurde eine nochmalige Umstellung der Dosierung vorgenommen.

Der fünf Patienten umfassenden 3. Gruppe wurde eine Initialdosis von 200mg Minocyclin und einer Erhaltungsdosis von 200mg alle 24 Stunden verabreicht. Die gemessenen Konzentrationen lagen hier bei 1,2 µg/ml Serum als Niedrigstwert und 2,0 µg/ml Serum als Höchstwert. Die Konzentration von Minocyclin lag auch hier innerhalb der therapeutischen Breite. Über leichte Beschwerden klagte hier nur die Patientin G.A.

Bei den Gruppen vier und fünf handelt es sich um Patienten mit einer mehr oder weniger starken Niereninsuffizienz. Die Kreatin - Clearance betrug hier zwischen 11,8 und 65 ml/min.

Die fünf Patienten umfassende 4. Gruppe bekam eine Initialdosis von 200mg Minocyclin und eine Erhaltungsdosis von 100mg alle 12 Stunden. Der durchschnittliche Niedrigstwert der Minocyclinkonzentration lag hier bei 1,0 µg/ml Serum der durchschnittliche Höchstwert bei 4,9 µg/ml. Bei Patient F.K. muß eine regelmäßige Einnahme bezweifelt werden. Patient G.M. hat am 3. Tag die Einnahme vergessen.

Bei der vier Patienten umfassenden letzten Gruppe, die eine Initialdosis von 200mg Minocyclin und eine Erhaltungsdosis von 200mg alle 24 Stunden erhielt, lagen die gemessenen Minocyclinkonzentrationen

zwischen 1,3 $\mu\text{g/ml}$ Serum und 1,7 $\mu\text{g/ml}$. Interessant ist der Vergleich der Gruppen drei und vier (gleiche Initialdosis, gleiche Erhaltungsdosis). Hier weichen nur die nach 3 Stunden abgelesenen Werte stark voneinander ab, ansonsten liegen die übrigen Werte nahe zusammen. Eine Antwort darauf konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht gefunden werden. Eine Kumulierung, auch bei fallender Kreatininclearance, ließ sich nicht eindeutig feststellen. Das, wie an anderer Stelle schon gesagt, die Urinspiegel von Minocyclin geringer sind als bei anderen Tetracyclinen, läßt vermuten, daß die Hauptausscheidung nicht über die Niere erfolgt. Gleichwohl sollte man auch hier bei längerer Verabreichung des Antibiotikums von Zeit zu Zeit die Serumspiegel messen.

Diesen experimentellen Untersuchungsergebnissen wurde das Verhalten einiger anderer Antibiotika gegenübergestellt. Insbesondere interessierte die Frage der Kumulation bei Personen mit einer Niereninsuffizienz. An Hand der zum Teil sehr langen Halbwertzeiten wurde der Einfluß einer Niereninsuffizienz auf die Serumspiegel einiger Antibiotika nachgewiesen, was sich naturgemäß in der Dosierung widerspiegelt, um nicht durch Kumulation toxische Konzentration zu erreichen.

G. Zusammenfassung

Im experimentellen Teil dieser Arbeit wurde versucht, für das 7-dimethylamino-6-deoxy-6-demethyl-tetracyclin, Minocyclin, eine Dosierung zu finden, die bei Normalpersonen und bei Personen mit einer Niereninsuffizienz effektiv ist, die Nebenwirkungen in Grenzen hält und eine Kumulation verhindert.

Die Serumspiegel wurden mittels einer mikrobiologischen Methode unter Verwendung eines Teststammes von *Staphylococcus aureus* ermittelt.

Die Testpersonen waren in fünf Gruppen eingeteilt. Bei der 1. Gruppe lagen die gemessenen Minocyclinkonzentrationen /ml Serum im Durchschnitt zwischen 3,4 µg/ml (Niedrigstwert) und 6,1 µg/ml (Höchstwert). Die Schwankungen der Konzentrationen /ml Serum betrug bei der 2. Gruppe zwischen 1,2 µg/ml und 3,2 µg/ml. Die durchschnittlichen Serumkonzentrationen lagen hier somit um 35% bzw. 52,4% niedriger als die Serumkonzentrationen der 1. Gruppe. Bei der 3. Gruppe betrug die durchschnittlichen Konzentrationen zwischen 1,2 µg/ml und 2,0 µg/ml. Die Höchstwerte lagen hier durchschnittlich 1,2 µg/ml, das entspricht 37,5%, niedriger als bei der 2. Gruppe. In der 4. Gruppe schwanken die Konzentrationen im Durchschnitt zwischen 1,0 µg/ml und 4,9 µg/ml Serum. Im Vergleich zur Gruppe zwei lagen die Niedrigstwerte hier geringfügig niedriger, die Höchstwerte dagegen um 1,7 µg/ml höher. Die 5. Gruppe zeigte die geringsten Konzentrationsschwankungen. Sie betrugen zwischen 1,3 µg/ml und 1,7 µg/ml Serum.

H. Literaturverzeichnis

- Ewerbeck H- Die Serumeiweißkörper bei der Meningitis tuberculosa und Miliartuberkulose und ihre Verbindung unter der Streptomycinbehandlung; elektrophoretische Untersuchung.
Klin. Wschr. 28, 638 (1950)
- Faloon W.W. Metabolic and histologic studies in patients with and without liver diseases receiving chloraphenicol and oxy-tetracycline.
J. Lab. clin. Med. (1954) 44, 75
- Faloon W.W., Downs J.J., Duggan K. and Prior J.T. Nitrogen and electrolyte metabolism and hepatic function and histology in patients receiving tetracycline.
Amer. J. med. Sci. (1957) 233, 563
- Faloon W.W., Noll J.W., and Prior J.T. Nitrogen metabolism and liver histology during Aureomycin administration in patients with hepatic disease.
J. Lab. clin. Med. (1953) 41, 596
- Forster M.C., and Ashton G.C. Paper electrophoresis of Streptomycins.
Nature 172, 958 (1953)
- Frankl N. und Korányi Über die Wirkung des Penicillins auf die Spirochaeta pallida.
Arch. Derm. 100, 50 (1950)
- Höffler D. und Opitz A. Antibiotikatherapie bei fortgeschrittene Niereninsuffizienz.
Sym. Kassel Vortrag 19 (1967)
- Korzybski T. Antibiotika, Herkunft, Arten, Eigenschaften.
Jena (1961)
- Kunin C.M., Dornbusch A.C. and Finland M. Distribution and excretion of 4 tetracycline analogues in normal young men.
J. clin. Invest. 38, 1950ff (1959)
- Kunin C.M. and Finland M. Clinical pharmacology of the tetracycline antibiotics.
Clin. Pharm. Ther. 2, 51-69 (1961)

- Kunin C.M., Rees S.B., Merrill J.P. and Finland M. Persistence of antibiotics in blood of patients with acute renal failure. I. Tetracycline and Chlortetracycline. J. clin. Invest. 38, 1487-1497 (1959)
- Kuschinsky G. und Lüllmann H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Stuttgart (1966)
- Lepper M.H., Wolfe C.K., Zimmermann H.J., Caldwell E.R. and Spies H.W. and Dowling H.F. Effect of large doses of Aureomycin on human liver. A.M.A. Arch. intern. Med. (1951) 88, 271
- Mosonyi L., Csisky Th. and Oblatt E. Beitrag zum Entstehungsmechanismus des Streptomycinfiebers (Drug fever). Allergie und Astma. 2, 215 (1956)
- Reubi F. und Mürger C. Renale und extrarenale Ausscheidung von (Reverin) N-pyrrolidino-methyl-tetracycline bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion. Pharmacol. Clin. 1, 8-18 (1968)
- Santaro R. Electrophoretic behaviour of plasma aureomycin acutely tested rabbit. Arch. int. pharmacodyn. 99, 407 (1954)
- Satoskar R.S. and Lewis R.A. The effect of Vit. B₁₂ and antibiotic dietary supplements upon the plasma proteins of Indian Medical Students. Antib. a. Chemother. 4, 1152 (1954)
- Sborov V.M. and Sutherland D.A. Fatty liver following Aureomycin and Terramycin therapy in chronic hepatic disease. Gastroenterology (1951) 18, 598
- Sirota J.H. and Saltzman A. The renal clearance and plasma protein binding of aureomycin in man. J. Pharmacol. exp. Ther. 100, 210ff (1950)
- Strauch D. und Koch E. Die Reverinkonzentration im Blut und Urin nach einmaliger intravenöser Injektion. Münch. med. Wschr. (1958) 100

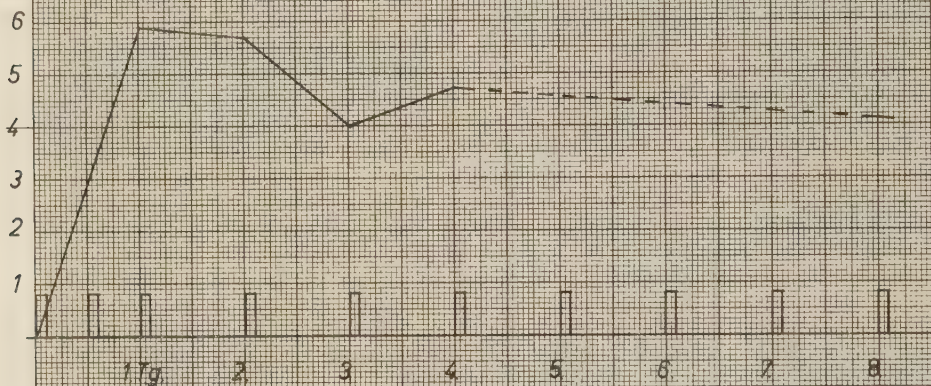
Weimer H.E., Redlich-Mosheim J.,
Bock R.A., Bogen E. and
Carpenter Ch. M.

Serum protein studies in experimental
tuberculosis of guinea-pig.
Amer. Rev. Tuber. (1954) 70, 344

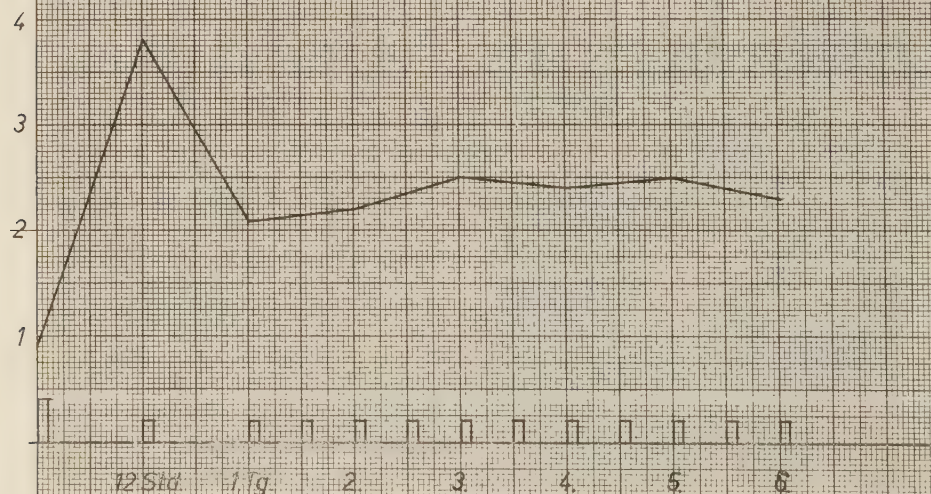
Zollinger H.M.

Die Streptomycin behandelte Meningiti
tuberculosa und Miliartuberkulose.
Schweiz. Zschr. Path. (1949) 12, 176

1. Gruppe

Initialdosis 400 mg = ☐ 2 xErhaltungsdosis 200 mg = ☐ 1 Tag $\mu\text{g/ml}$ 

2. Gruppe

Initialdosis 200 mg = ☐Erhaltungsdosis 100 mg = ☐ 1/12 Std $\mu\text{g/ml}$ 

3. Gruppe

Initialdosis 200 mg = Erhaltungsdosis 200 mg =  1 Tag $\mu\text{g/ml}$

4

3

2

1

3 Std

6 Std

1 Tag

2

3

4

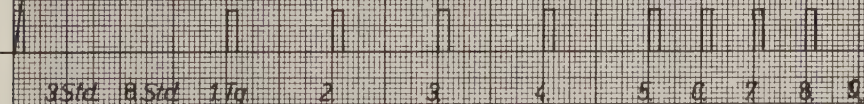
5

6

7

8

9

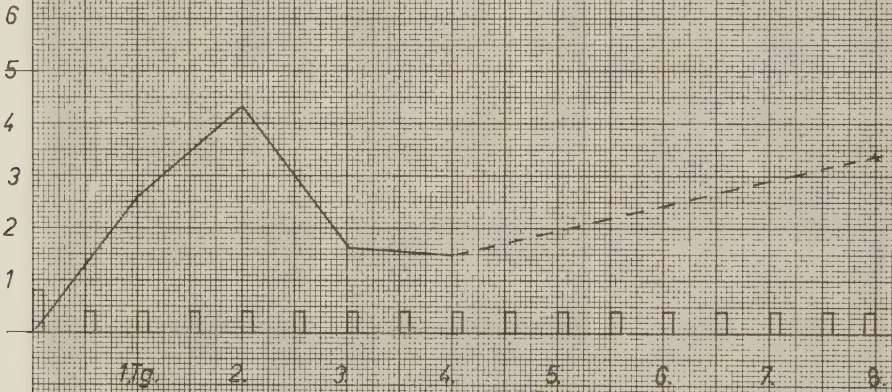


4. Gruppe

Initialdosis 200 mg = ☐

Erhaltungsdosis 100 mg = ☐ / Tag

$\mu\text{g/ml}$

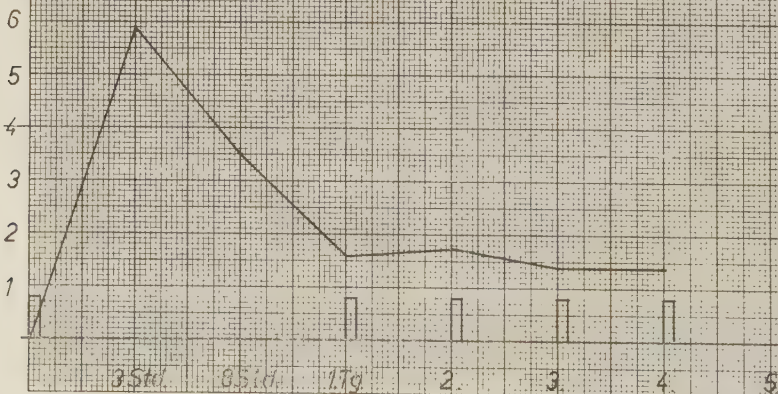


5. Gruppe

Initialdosis 200 mg = ☐

Erhaltungsdosis 200 mg = ☐ / Tag

$\mu\text{g/ml}$



Lebenslauf

Am 10.10.1941 wurde ich als einziges Kind des kaufm. Angestellten Hans Demel und seiner Frau Betty, geb. Heinz, in Mainz geboren. Hier besuchte ich von 1947 - 1952 die Volksschule, anschließend bis 1956 das Gymnasium. Im gleichen Jahr verzog ich mit meinen Eltern nach Remscheid. 1962 kam ich nach München, wo ich 1963 mein Abitur machte. Danach studierte ich an der Universität München Zahnmedizin und legte hier 1970 mein Staatsexamen ab. 1969 heiratete ich meine Frau Barbara, geb. Becker. 1971 kam unsere Tochter Anke zur Welt. Von November 1970 bis April 1972 leistete ich als Zahnarzt bei der Bundeswehr meinen Grundwehrdienst ab. Zur Zeit bin ich in freier Praxis in München als Assistent tätig.

Planegg, Januar 1973

Manfred Demel

